

1300例についてレチノールの血中濃度を測定し、治療前のレチノール血清中濃度が高ければ肝癌発癌リスクが低くなるとした。ethyl-nitrosuriaで肝癌発癌させたマウスモデルを使用したDiBisceglieら¹⁴⁾の研究では、タモキシフェンは肝癌発癌抑制的に作用したが、レチノイド投与群では肝腫瘍の数が増加した(うち2個は血管肉腫)と報告しており、注意を要する内容と考えられる。

ビタミンK₂ (menaquinone) は細胞増殖に影響することが知られている。Habuら¹⁵⁾は、女性の肝硬変に対してビタミンK₂が骨粗鬆症予防に役立つかを検討するために無作為化比較試験を導入していたが、発癌との間に大きな差が認められたため、これを報告している。すなわち、ビタミンK₂を1日45mg投与した21例では2例にしか肝癌発癌がみられなかったのに対し、非投与の19例では9例に発癌が認められ、有意差(P=0.02)がみられた。単変量でのリスク比は0.20、多変量解析ではビタミンK₂は0.13(P=0.05)に低下していた。Kuriyamaら¹⁶⁾はcell lineを用いた実験で、ビタミンK₂, K₃, K₅はG1期関連細胞周期の分子表出を制御することで抗腫瘍作用を発揮すると述べた。さらに同研究グループはdiethylnitrosamineによるラット肝癌モデルで、ビタミンK₂とACE阻害薬(perindopril)を同時に与えて肝癌発癌と血管新生について検討した¹⁷⁾。それぞれを単独で使用するより両者を同時投与した方が肝癌発癌・血管新生を強く抑制することがわかり、両者は血管新生抑制を通じた発癌抑制に寄与するものであろうと、併用療法についてのデータも示した。

レチノイド・ビタミンK₂などと並んで、脂溶性ビタミンであるビタミンEについても発癌との関連で報告が散見された。Takagiら¹⁸⁾は83例のC型肝硬変患者にビタミンE(αトコフェロール)を使用した肝癌発癌予防が可能かどうか、無作為化比較試験を行った。αトコフェロール使用

群44例、無治療群39例での比較では、肝癌発癌率・生存率は両群で変わらないというnegative dataが示された。

D. その他の薬剤による肝癌発癌の制御

Ikedaら¹⁹⁾はインターフェロンでウイルス排除に至らなかったC型慢性肝炎症例にグリチルリチン製剤(強力ネオミノファゲンC)の長期投与を行い肝癌発癌率に及ぼす影響を検討した。1249例のretrospective cohort研究で、インターフェロン無効例中、トランスアミナーゼが正常の2倍以上の高値症例でかつインターフェロン終了後2年以内に治療開始した症例について、無治療群と比較した。5年粗発癌率は、グリチルリチン製剤投与群13.3%、無治療群26.0%、10年発癌率では21.5%、35.5%であり、グリチルリチン投与群での発癌率は有意に低かった(P=0.021)。また、時間依存性比例ハザードモデルで発癌に寄与する要因を検討すると、肝線維化などの共変量で補正してもグリチルリチン製剤使用により発癌ハザードは0.49(95%信頼限界0.27~0.86, P=0.014)に低下することを示し、壞死炎症を抑制する肝庇護療法でも発癌抑制に役立つことを示した。

Shuqunら²⁰⁾は肝切除前にTACE(経カテーテル的化学塞栓療法)やサイモシン(thymosin)を併用すると予後が改善するかを無作為化比較試験で検討した。肝切除前にTACE+thymosin α1投与(A群, 18例)、肝切除前にTACEのみ施行(B群, 23例)、肝切除のみ(C群, 16例)の3群で比較したところ、肝癌1年再発率はそれぞれ、83.3%、87.0%、87.5%(P=0.93)で差がなかったが、再発時期の中央値はそれぞれ、7.0カ月、5.0カ月、8.0カ月(P=0.039)、生存期間の中央値はそれぞれ10.0カ月、7.0カ月、8.0カ月(P=0.002)であった。thymosin α1は再発を抑制す

ることができなかったが、再発時期遅延・生存期間延長の効果が認めたとした。

基礎実験ではいくつかの肝発癌抑制が報告されている。Yoshijiら²¹⁾はdinitrosamine誘発肝細胞癌マウスモデルで、インターフェロンにアンギオテンシン変換酵素阻害薬を組み合わせて使用すると著明にアポトーシスが增加し、VEGF(血管内皮増殖因子)・血管新生抑制も強く起こることを示し、臨床への応用可能性を示した。Leeら²²⁾は、かつてcell lineで実験したFTY720(Racシグナル伝達系をdown regulateする)を、ヌードマウスで実験した。低転移能肝細胞癌と高転移能肝細胞癌を使用した実験で、FTY720は肝内転移を抑制することがin vivoでも示された。

薬剤とは異なるが、肝発癌抑制に役立つ嗜好品としてコーヒーの疫学的研究が日本の研究者でなされた。まず、Inoueら²³⁾は、コーヒーを定期的に毎日飲む人は飲まない人の発癌リスクの0.49に低下するとした。コーヒー量別にみると、1日1~2杯であればリスクは0.52(95%信頼限界0.38~0.73)、3~4杯であれば0.48(95%信頼限界0.28~0.83)、5杯以上であれば0.24(95%信頼限界0.08~0.77)に低下した。さらに、Kurozawaら²⁴⁾は、大規模なcohort研究を行い、コーヒーを1日1杯以上飲む日本人では発癌リスクが0.50に低下するが、これ未満の飲用では0.83であるとしている。

文献

- 1) Azzaroli F, Accogli E, Nigro G, et al. Interferon plus ribavirin and interferon alone in preventing hepatocellular carcinoma: a prospective study on patients with HCV related cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2004; 10: 3099-102.
- 2) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirology.* 2006; 49: 82-90.
- 3) Saito Y, Saito H, Tada S, et al. Effect of long-term interferon therapy for refractory chronic hepatitis C: preventive effect on hepatocarcinogenesis. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52: 1491-6.
- 4) Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naive patients infected with hepatitis C virus: multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 688-96.
- 5) Nishiguchi S, Tamori A, Kubo S. Effect of long-term postoperative interferon therapy on intrahepatic recurrence and survival rate after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirology.* 2005; 48: 71-5.
- 6) Sakaguchi Y, Kudo M, Fukunaga T, et al. Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirology.* 2005; 48: 64-70.
- 7) Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006; 132: 458-65.
- 8) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention. *Intervirology.* 2005; 48: 29-38.
- 9) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1521-31.
- 10) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology Research.* 2005; 32: 173-84.
- 11) Jang JW, Choi JY, Hyun S, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemolipiodolization. *Hepatology.* 2006; 43: 233-40.
- 12) Takai K, Okuno M, Yasuda I, et al. Prevention

- of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. Updated analysis of the long-term follow-up data. *Intervirology*. 2005; 48: 39-45.
- 13) Yuan JM, Gao YT, Ong CN, et al. Prediagnostic level of serum retinol in relation to reduced risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 482-90.
- 14) Di Bisceglie AM, Osmack P, Brunt EM. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma: use of tamoxifen in an animal model of hepatocarcinogenesis. *J Lab Clin Med*. 2005; 145: 134-8.
- 15) Habu D, Shiomi S, Tamori A, et al. Role of vitamin K₂ in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. *JAMA*. 2004; 292: 358-61.
- 16) Kuriyama S, Hitomi M, Yoshiji H, et al. Vitamins K₂, K₃ and K₅ exert in vivo antitumor effects on hepatocellular carcinoma by regulating the expression of G1 phase-related cell cycle molecules. *Int J Oncol*. 2005; 27: 505-11.
- 17) Yoshiji H, Kuriyama S, Noguchi R, et al. Combination of vitamin K₂ and the angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, attenuates the liver enzyme-altered preneoplastic lesions in rats via angiogenesis suppression. *J Hepatol*. 2005; 42: 687-93.
- 18) Takagi H, Kakizaki S, Sohara N, et al. Pilot clinical trial of the use of alpha-tocopherol for the prevention of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Int J Vitam Nutr Res*. 2003; 73: 411-5.
- 19) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. *Dig Dis Sci*. 2006; 51: 603-9.
- 20) Shuqun C, Mengchao W, Han C, et al. Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin alpha1 on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 1445-7.
- 21) Yoshiji H, Noguchi R, Kuriyama S, et al. Combination of interferon and angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, suppresses liver carcinogenesis and angiogenesis in mice. *Oncol Rep*. 2005; 13: 491-5.
- 22) Lee TK, Man K, Ho JW, et al. FTY720: a promising agent for treatment of metastatic hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 8458-66.
- 23) Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 293-300.
- 24) Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, et al. JACC Study Group. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer*. 2005; 93: 607-10.

Annual Review

消化器

編集 | 林 紀夫 大阪大学教授
| 日比 紀文 慶應義塾大学教授
| 上西 紀夫 東京大学教授
| 下瀬川 徹 東北大学教授

Ann Intern Med
New Engl J Med
Circulation
Endocr Rev
Science
Lancet
Ann Neurol
Ann Rev Biochem
Ann Surg
Gastroenterology
Cell
J Natl Cancer I
NEJM
Annu Rev Neurosci
Annu Rev Immunol

中外医学社

2007

Annual Review 消化器 2007 ©

発行 2007年 1月30日 初版 1刷

編集者 林 紀夫
日比 紀文
上西 紀夫
下瀬川 徹

発行者 株式会社 中外医学社
代表取締役 青木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町 62
電 話 03-3268-2701 (代)
振替口座 00190-1-98814 番

印刷 / 東京リスマチック (株) < KO・YT >
製本 / 田中製本 (株) Printed in Japan

JCLS < (株) 日本著作出版権管理システム委託出版物 >
ISBN978-4-498-14016-5

はじめに

B型肝炎ウイルスの研究は、ここ10年C型肝炎ウイルスの影に隠れ注目されていなかった。しかし、わが国では従来の日本固有のB型肝炎ウイルス、すなわちHBV genotype CとHBV genotype Bに変わってHBV genotype A型のウイルスが1990年代から年々増加傾向であり、このHBV genotype Aは、他のgenotypeに比べて急性肝炎から慢性化することが明らかになった。そのため、B型肝炎ウイルスのなかでもHBV genotype Aが増加しているので、再度わが国でこのB型肝炎ウイルスに対する疫学的な面および診断学的な面、治療学的な面から再検討が必要となった。

一方、治療法も従来のインターフェロンあるいはステロイド離脱療法に変わって、2000年代から核酸アナログ製剤であるラミブジンが登場した。しかし、このラミブジンの変異株による肝炎ウイルスの再燃の問題もあり、第2、第3世代のアデフォビル、エントカピルの治療薬が登場し、この各種核酸アナログ製剤の治療法の選択も今後検討しなければならない。

本書、『B型慢性肝炎のマネジメント 改訂版』においては、こうしたB型肝炎の疫学的な問題から始まって、最新の治療までの一連の流れについてしたためることとした。

本書が日々の研究、診療に役立てれば幸いである。

2007年2月吉日

虎の門病院 副院長
熊田 博光

B型慢性肝炎の マネジメント

改訂版

虎の門病院 副院長 熊田 博光 編

Ⓢ 医薬ジャーナル社

B型慢性肝炎のマネジメント 改訂版

定価 2,520 円 (本体 2,400 円 + 税 5%)

2003年5月1日初版発行
2007年3月20日改訂版発行

編者 熊田 博光
発行者 長山 泰男

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社
〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル 21
TEL 06-6202-7280
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKIビル
TEL 03-3265-7681
<http://www.iyaku-j.com/>
振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。
ISBN978-4-7532-2244-5 C3047 ¥2400E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。弊社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。弊社出版物の複写管理は、(株)日本著作出版権管理システム (JCLS) に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム (電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199) の許諾を得てください。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書での確認など、十分にご注意をお願い致します。
株式会社 医薬ジャーナル社

肝疾患の病態と最新の治療

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

分院長 熊田 博光

目 次

C型肝炎ウイルス	3
C型肝炎の治療法	4
C型肝炎のガイドライン	9
B型肝炎ウイルス	12
B型肝炎の治療法	17
B型肝炎治療のガイドライン	27

■ C型肝炎ウイルス ■

我が国の肝臓癌は年々増え続けていますが、その主な原因は肝炎ウイルスによる肝臓癌が最も多いとされています。中でも特にC型肝炎が全体の9割を占め、残りの1割はB型肝炎です。その他、アルコール性肝障害、原発性胆汁性肝硬変、ヘモクロマトーシスなどがあります。肝臓癌の原因としては極めて少ない。(図1)

そこで、今回はC型及びB型肝炎の病態とその予後、更には治療について話を進めます。

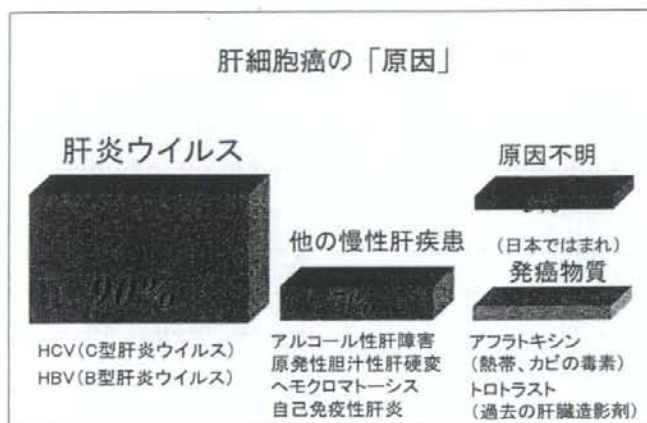


図1 肝細胞癌の「原因」

まずC型肝炎は、発見されたのが1989年とB型肝炎から遅れて約30年経っていました。当時は原因不明の輸血後の肝炎として、非A非B型肝炎として言われていました。

こうしたC型肝炎の患者さんで、1963年～1977年頃に虎の門病院に入院した464人の内、予後が確定した352人についてみると、現在迄慢性肝炎で生存している人は178名(50.6%)に過ぎず、肝硬変に進行した人が84名(23.9%)、肝臓癌へ進行した人が51名(14.5%)、他病死が39名(11.1%)でした。

このようにC型慢性肝炎は、長期に無治療で経過すると約40%が肝硬変・肝臓癌に発展することが解りました。その為、C型肝炎に対する対策が急がれた訳であります。(図2)

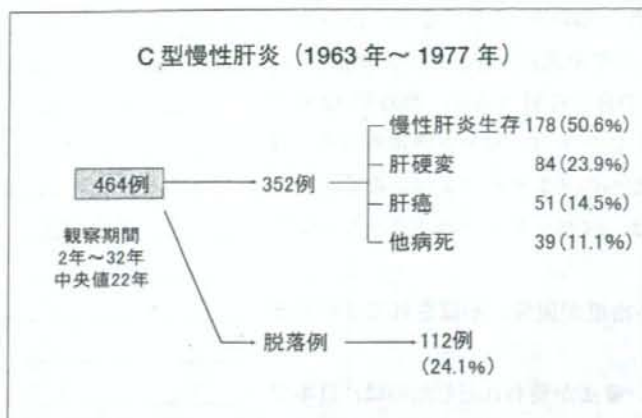


図2 C型慢性肝炎 (1963年～1977年)

■ C型肝炎の治療法 ■

実際に我が国において、C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の適応と変遷をみてみますと、(図3)のように、1992年2月にまずインターフェロン療法6ヶ月間投与の承認がなされました。しかし、その後10年間の空白を経て、2001年12月に、現在最も使われているPegインターフェロン+リバビリン併用療法の原型である、イントロン+リバビリンの併用療法6ヶ月投与が承認されました。続いて2002年2月には、インターフェロンの再投与及び投与期間制限の撤廃、2003年12月には、週1回投与すれば良いというPegインターフェロン(ペガ

C型慢性肝炎に対するIFN療法の適応の変遷

1992年 2月	・インターフェロン療法6ヶ月承認
2001年 12月	・イントロン+リバビリン併用療法6ヶ月承認
2002年 2月	・IFNの再投与および投与期間制限の撤廃
2003年 12月	・ペグ-インターフェロン(ペガシス)1年承認
2004年 12月	・1b高ウイルスのペグ-イントロン+リバビリン1年承認
2005年 4月	・インターフェロン自己注射承認
2005年 12月	・1b高ウイルス以外ペグ-イントロン+リバビリン6ヵ月承認
2006年 4月	・肝硬変へのインターフェロン承認(1b高ウイルス以外)
2007年 1月	・ペガシス+コペガス(リバビリン)併用療法承認

図3 C型慢性肝炎に対するIFN療法の適応の変遷

シス)の1年間投与が承認されました。2004年12月になり、1b高ウイルス量のPegイントロン+リバビリン併用療法1年間投与が承認され、2005年4月には、インターフェロンの自己注射の承認、2005年12月には1b高ウイルス量以外のPegイントロン+リバビリン併用療法6ヶ月投与の承認、2006年4月には、肝硬変へのインターフェロンの承認(1b高ウイルス量以外)、2007年1月には、ベガシス+コペガス(リバビリン)併用療法の承認がなされました。

このように、2000年以降毎年新しい治療が開発、承認されてまいりました。(図3)

C型肝炎に対してインターフェロン療法が使われだしたのは、日本では1992年ですが、実際に虎の門病院で行ったC型肝炎の患者さん1643人についてみると、無治療例の452人に比べ、インターフェロンを行って治癒した461人では、発癌率は十分の一に減少致しました。また、ウイルスは駆除出来なかったものの、肝機能正常が持続した145人からの肝臓癌も極めて少ない事が解ります。

一方、インターフェロンを投与して治らなかった人でも、5年間はその発癌率は無治療例の5%から3%に減っていますが、その後10年目は15%の発癌率となりました。

その為C型肝炎に対しては、徹底的にインターフェロン療法を行って肝炎を鎮静化あるいは治癒させることが大切となります。(図4)

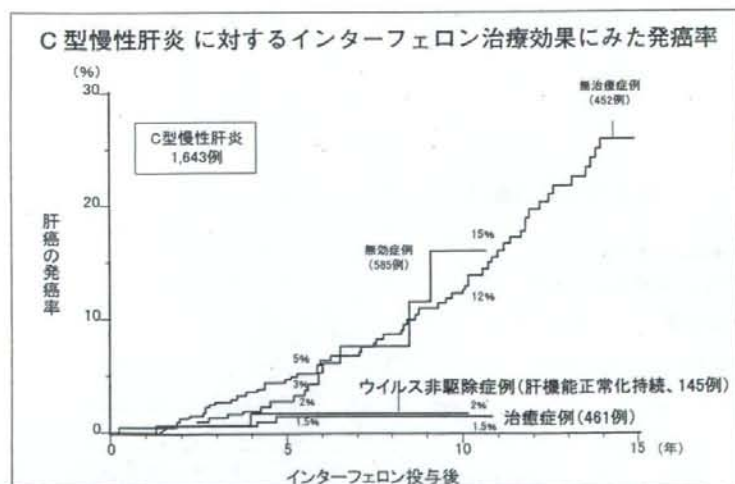


図4 C型肝炎に対するインターフェロン治療効果別にみた発癌率

一方C型肝炎には、ジェノタイプとウイルス量が治療に大きく関与することが明らかとなっています。ジェノタイプは、我が国では1bが全体の70%、2aが20%、2bが10%認められております。またウイルス量も、アンプリコア法で100Kcopy以上と100Kcopy未満に分けてみますと、その治療効果は大きく変わる事が明らかとなっております。

特にインターフェロン単独時代、すなわち2000年までは1b高ウイルス量に対するインターフェロン単独療法では5%しか治癒しなかった人が、リバビリンの併用療法になると59%の人が治癒するようになりました。

一方、2a・2bの高ウイルス量に関しても単独時代は50%、リバビリン併用になると88%の著効が得られることになりました。しかし低ウイルス量に関しては、単独療法でも治療効果は高く、併用療法を行ってもその差はみられませんでした。

こうしたことから、C型肝炎に対するリバビリン併用療法は高ウイルス量のみに限られ、低ウイルス量では単独療法が主体となりました。(図5)

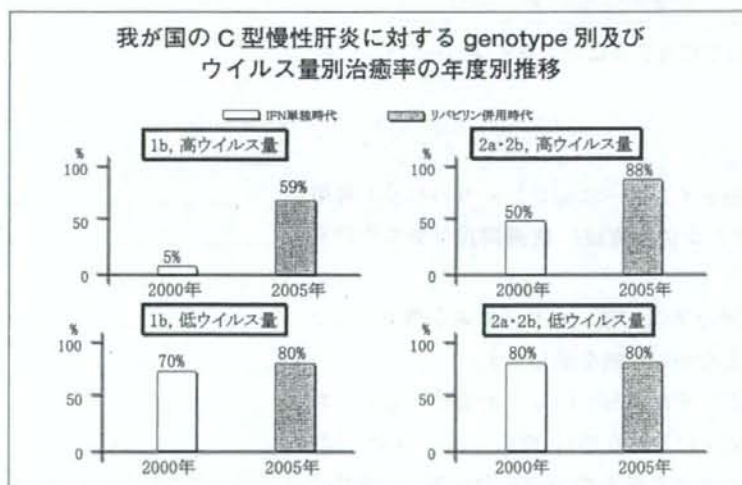


図5 我が国のC型慢性肝炎に対する genotype 別及びウイルス量別治癒率の年度別推移

そこで、虎の門病院におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の実体を示します。当院では、1992年以前からインターフェロン療法を行っている為、現在でもなおかつインターフェロン単独療法が、全体の75%を占めている。トータルでインターフェロン単独療法は3638例であるが、治癒目的の治療が2794例で、そのうち1201例(43%)が治癒している。

一方、発癌予防目的の844例では、慢性肝炎のF2（中等度）以上の症例では、年率1.7%以内に発癌率が抑えられ、また肝硬変も年率3.2%以内に抑えられている。

また、最先端のインターフェロン+リバビリン併用療法は1185例（25%）が行われ、そのうち61%が治癒している。（図6）

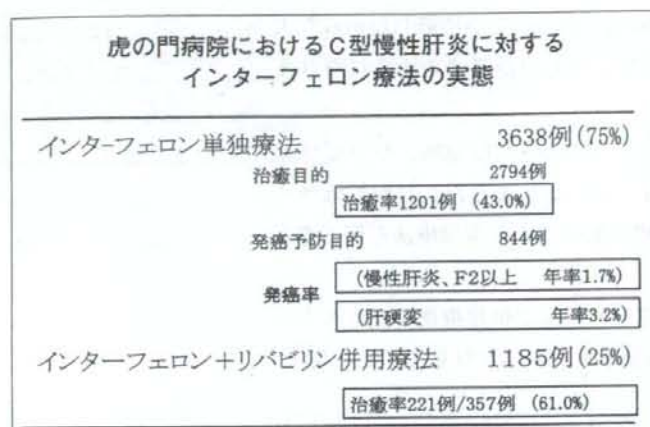


図6 虎の門病院におけるC型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の実態

そこで、1b高ウイルス量のPegインターフェロン+リバビリン併用療法（Pegイントロン+リバビリン併用療法）48週間投与例の年齢別治療成績別の成績を示します。

SVRは完全著効例、VRは一旦ウイルスが消えてウイルスが再出現した例、NRは一度もウイルスが消えなかった例を示します。

50歳以下では、男性も女性もそれぞれ65%、54%の治癒率が認められますが、50歳代では、男性の52%に比し女性は32%、60～64歳では、男性の58%に比し女性は19%と常に女性の方が治癒率が悪く、全体では男性が61%、女性が33%でありました。（図7）

Genotype1b・高ウイルス量で Peg-IFN+Ribavirin 併用療法 48W 投与例の年齢別治療成績							
治療成績	年齢	～49歳	50～59歳	60～64歳	65～69歳	70歳～	Total
		SVR	男	33 (65%)	14 (52%)	7 (58%)	
	女	6 (54%)	7 (32%)	4 (19%)	1 (13%)	0	18 (33%)
	n=77 (49.4%)						
VR	男	10 (20%)	7 (26%)	2 (17%)	1 (14%)	0	20 (21%)
	女	2 (29%)	5 (23%)	8 (38%)	2 (25%)	0	17 (30%)
	n=37 (24%)						
NR	男	8 (15%)	6 (22%)	3 (25%)	1 (14%)	0	18 (18%)
	女	3 (42%)	10 (45%)	9 (43%)	4 (62%)	0	26 (45%)
	n=44 (28.6%)						

図7 Genotype1b・高ウイルス量で Peg-IFN+Ribavirin 併用療法
48W 投与例の年齢別治療成績

更に、初回投与例、再燃例、無効例に分けて Peg インターフェロン + リバビリン併用療法の成績を示すと、初回投与例では 52.5%、再燃例 59.5%、無効例 41% の著効がみられたが、いずれの群も、男性の方が女性より著効率は高かった。(図8)

genotype1b・高ウイルス量で Peg-IFN+Ribavirin 併用療法を開始した C 型慢性肝炎患者 255 例の前回治療効果からみた性別別著効率			
前回治療効果 性別	初回投与例	再燃例	無効例
男性	37/60 (61.7%)	20/28 (71.4%)	12/24 (50%)
女性	15/40 (37.5%)	2/9 (22.2%)	5/17 (29.4%)
Total	52/100 (52.5%)	22/37 (59.5%)	17/41 (41.5%)

図8 genotype1b・高ウイルス量で Peg-IFN+Ribavirin 併用療法を開始した C 型慢性肝炎患者 255 例の前回治療効果からみた性別別著効率

■ C型肝炎のガイドライン ■

こうした状況を踏まえ、平成18年度のC型肝炎及び肝硬変の治療のガイドラインについては、初回投与は、1b高ウイルス量に関しては Peg-IFN α 2b : Peg-Intron+Ribavirin 48週か、あるいは Peg-IFN α 2a : ペガシス+コベガス 48週いずれかの選択としました。

Genotype 2の高ウイルス量に関しては、Peg-Intron + Ribavirinの併用24週であります。一方、低ウイルス量に関しては、インターフェロンの自己注射を含め、あるいは β -IFNの静脈注射を初めとした種々のIFN製剤による治療の選択肢があります。

一方、肝硬変に対しても、1b高ウイルス量以外の代償性肝硬変に関しては、 β -IFNの治療を原則と致しました。(図9)

平成18年度C型慢性肝炎(肝硬変)の治療ガイドライン 初回投与		
初回投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/mL 100 KU/mL 300fmol/L 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (48週間) Peg-IFN α 2a : Pegasis + Ribavirin (48週間)	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin (24週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 100 KU/mL 300fmol/L 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasis (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasis (24-48週間)

1b、高ウイルス量以外の代償性肝硬変には β -IFNの投与を原則とする

図9 平成18年度C型慢性肝炎(肝硬変)の治療ガイドライン
初回投与

このように、Pegインターフェロン+リバビリン併用療法により、C型慢性肝炎の約70%が治癒する状況になりましたが、一方で30%はなお治癒しない状況であります。

その為には、肝疾患の最終目標である、肝発癌抑制を目指した治療も必要となります。

肝発癌抑制を目指したインターフェロン長期療法についてみてみますと、特に genotype 1b、高ウイルス量で、なおかつ40歳以上で、肝疾患のステージがF2・F3(慢性肝炎の中等度・高度)の症例にインターフェロン単独投与を行い、24週間投与してもウイルスが消えなかった症例に対して、その後年余にわたってインターフェロンを投与した群50例と、6ヶ月で治療を終了した群84例について、その肝発癌発生率を比較

しました。(図 10)

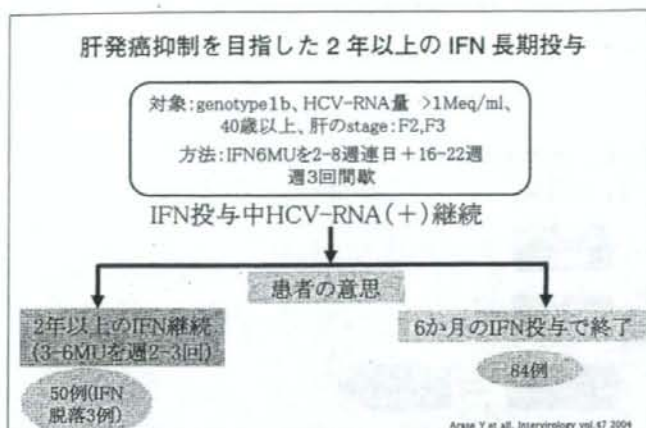


図 10 肝発癌抑制を目指した2年以上のIFN長期投与

その結果、インターフェロンを長期投与した群では、発癌率は10年発癌率3%と著しく発癌抑制が可能であったが、6ヶ月で終了した群では、10年発癌率は20%を越えていた。このように、治療不可能な症例に対して発癌予防目的の治療も必要となる。(図 11)

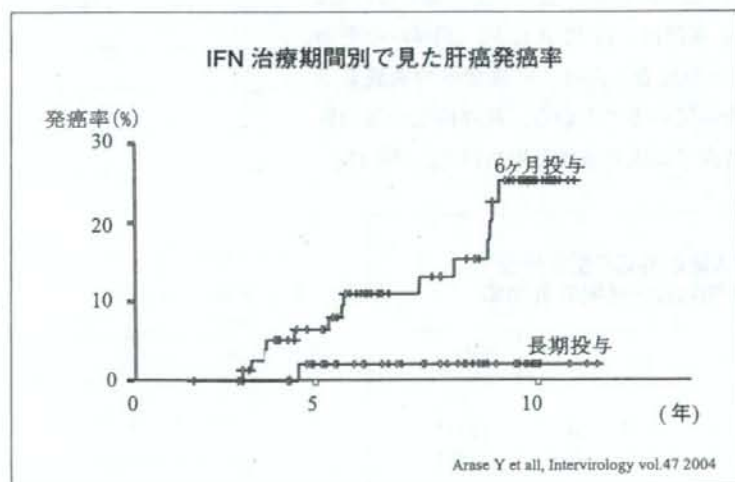


図 11 IFN 治療期間別で見た肝発癌率

更に最近、肝硬変からの治療も可能となった。

肝硬変はC型肝炎の最終の組織像ではあるが、発癌という面からみると、最も癌に近い疾患となる。その為、この肝硬変を治癒させること

は、最も早く肝癌の発生を抑える治療となる。現在我が国では、C型肝硬変でも、インターフェロンで治りやすい1b高ウイルス量以外に対して、 β インターフェロンが保険適応となっている。(図12)

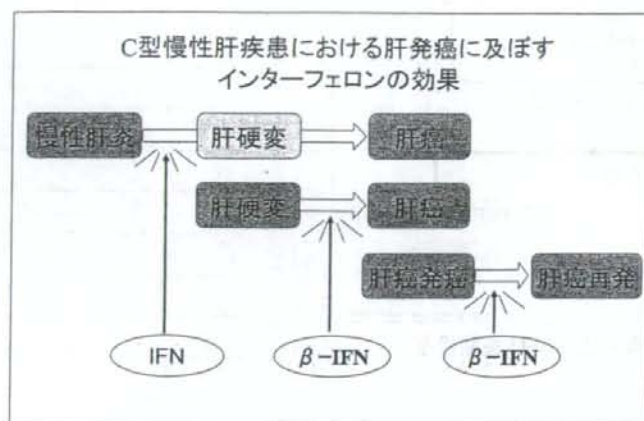


図12 C型慢性肝疾患における肝発癌に及ぼすインターフェロンの効果

実際にこの1b高ウイルス量以外の肝硬変についてインターフェロン療法を行ったところ、全体では、123例中59例(48%)が治癒している。中でも、低ウイルス量と言われる症例は、77例中47例(61%)の著効が得られている。実際にC型肝炎の患者さんは、肝硬変への進展も恐れているが、肝癌の発生を最も恐れていることから、肝癌抑止の為の肝硬変のインターフェロンは、現時点では大変有効と思われる。(図13)

当院にて1b高ウイルス量以外のC型肝炎硬変で
インターフェロン治療を開始した症例の著効率

genotype ウイルス量	genotype				Total
	1b	2a	2b	3a	
高ウイルス量	—	8/29 (27.6%)	4/16 (25.0%)	0/1 (0%)	12/46 (26%)
低ウイルス量	11/24 (45.8%)	35/50 (70.0%)	1/3 (33%)	—	47/77 (61%)
					59/123 (48%)

図13 当院にて1b高ウイルス量以外のC型肝炎硬変でインターフェロン治療を開始した症例の著効率

そこで、1b 高ウイルス量以外の肝硬変に対するインターフェロンの長期予後をみてみると、著効例からは 10 年発癌率は 6%、著効以外でも 21% と、自然経過の年間発癌率 7%、すなわち 10 年発癌率 70% より大きく減少していることが解る。(図 14)

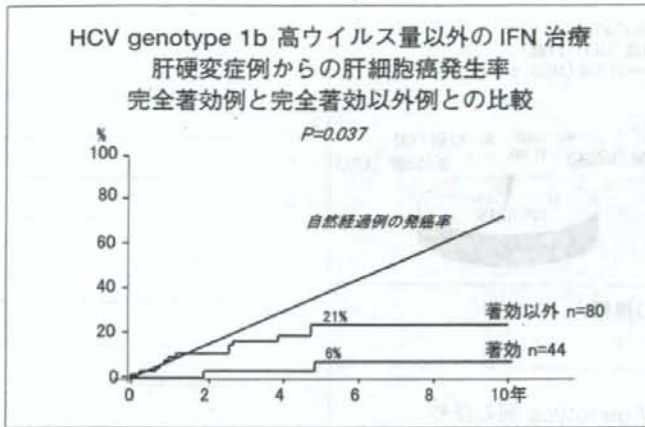


図 14 HCV genotype 1b 高ウイルス量以外の IFN 治療肝硬変症例からの肝細胞癌発生率

このように、我が国においては、C 型肝炎は輸血及び医療行為によって広く感染したと思われることから、早急にその終息を迎えるありとあらゆる治療の手段が必要と思われます。

■ B 型肝炎ウイルス ■

B 型肝炎は、C 型肝炎の陰に隠れあまり注目されませんでした。最近、外国由来の C 型肝炎が我が国に蔓延していることから、改めて B 型肝炎にも注目が集まっている。

当院で、1972 年から 2001 年の間に虎の門病院を受診した日本人の、HBs 抗原陽性例 5002 例について検討すると、そのうち古来日本型の genotypeC は 3257 例 (81%)、次いで 2 番目に日本で土着している genotypeB が 535 例 (13%) であったが、外国由来の genotypeA が 162 例認められた。これを、ALT 正常例、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝癌に分けてみると、全体の 43% が ALT 正常であり、急性肝炎 2%、慢性肝炎 44%、肝硬変 7%、肝癌 3% の比率である。(図 15)

更にこれを年次別にみると、1970 年代前半は、外国由来の genotypeA はほとんど認められなかったが、70 年代後半から徐々に

genotypeA が増え始めているのが解る。(図 16)



図 15 虎の門病院のB型肝炎の推移

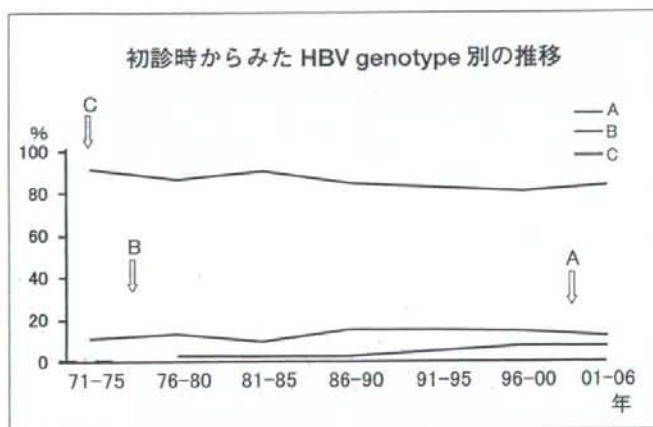


図 16 初診時からみた HBV genotype 別の推移

また、年齢別に分けてみると、特に genotypeA では、1972年から1979年ではいずれの年齢群にも1例も存在しなかったが、1980年代になると40歳以下で4%、40～59歳で2%がみられ、更に1990年代になると、40歳以下で7%、40～59歳で5%と、年ごとに増える傾向がある。これは、現在の我が国の性風土の変遷にも関係し、また genotypeA が、急性肝炎で治るはずのB型肝炎が、自然経過で慢性化することなどによると考えられる。いずれにしても、B型肝炎は我が国では今の段階では無くなる可能性は極めて少ないといえます。(図 17)